



## Enfermedad de Milroy

Francisco Cammarata-Scalisi,\* Raúl Rodríguez Avancini,‡  
Maryelena Orellana,‡ Leidis María Julio Pedroza,‡ Daniela Salas§

### Resumen

La enfermedad de Milroy es una forma de linfedema infrecuente y hereditario con patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por ser de aparición congénita en los miembros inferiores debido a hipoplasia de los vasos linfáticos. La mayoría de los casos se debe a la mutación en el receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular, *VEGFR3*, miembro de la familia del receptor tirosín quinasa, que activado por el factor de crecimiento endotelial y vascular: VEGF-C y VEGF-D, es requerido para el desarrollo linfático durante la embriogénesis. Reportamos el caso de un preescolar masculino de tres años de edad con hallazgos clínicos de enfermedad de Milroy en miembro superior izquierdo, el diagnóstico diferencial y consideraciones genéticas fueron discutidos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Milroy, linfedema congénito primario, *VEGFR3*, diagnóstico diferencial.

### Summary

Milroy disease is a rare and hereditary form of lymphedema with autosomal dominant inheritance. Is characterized by congenital onset in the lower limbs due to hypoplasia of the lymphatic vessels. The most cases is caused by mutation in vascular endothelial growth factor receptor 3 (*VEGFR3*), is a member of the tyrosine kinase receptor family, that activated by the vascular endothelial growth factor: VEGF-C and VEGF-D, is required for lymphatic development during embryogenesis. We report the case of a three year-old boy evaluated with clinic findings of Milroy disease in the left upper limb, the differential diagnosis and genetic considerations were discussed.

**Key words:** Milroy disease, primary congenital lymphedema, *VEGFR3*, differential diagnosis.

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Milroy (EM) o linfedema hereditario tipo IA (EM, OMIM 153100) es una entidad primaria infrecuente, congénita, con patrón de herencia autosómico dominante, causada por mutaciones en el gen del

receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular, *VEGFR3(FLT4)*,<sup>1</sup> cuyo locus se localiza en 5q34-q35 y es un miembro de la familia del receptor tirosín quinasa.<sup>2</sup> Éste es activado por el factor de crecimiento endotelial y vascular VEGF-C y VEGF-D, requerido para el desarrollo linfático durante la embriogénesis.<sup>3</sup>

En 1892 William Milroy describe una familia con linfedema de aparición congénita heredable, no doloroso, no progresivo y presente en los miembros inferiores. Posteriormente, este mismo autor reporta una familia compuesta por 97 personas en seis generaciones, de las cuales 26 presentaron edema. Realizó seguimiento durante 35 años a esta familia y encontró 36 casos adicionales. William Osler en *The principles and practice of medicine* comentó que el término linfedema fue designado por primera vez con el nombre de Milroy, quien en 1928 sugirió que la obstrucción linfática pudiera corresponder con la causa subyacente.<sup>4</sup> Se han descrito aproximadamente 200 casos de EM en la literatura y se desconoce su incidencia actual.<sup>5</sup> En nuestro país, la primera descripción de la EM fue realizada por Argüello en 1966 quien reportó cuatro casos de una familia con afectación de los miembros inferiores.<sup>6</sup>

\* Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes.

‡ Departamento de Puericultura y Pediatría. Hospital Universitario Dr. Luis Razetti. Barinas.

§ Estudiante de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela.

#### Correspondencia:

Dr. Francisco Cammarata-Scalisi  
Nivel Mezzanina. Mérida Núm. 5101, Venezuela.  
Correo electrónico: francocammarata19@gmail.com

Aceptado: 11-02-2013.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

El linfedema primario es una alteración crónica de tejido linfoide más frecuentemente encontrado en los miembros inferiores, resultado de una anomalía intrínseca del drenaje linfático,<sup>4</sup> por hipoplasia de los vasos linfáticos.<sup>7</sup> El objeto del presente reporte es presentar un caso de EM en miembro superior izquierdo en preescolar masculino haciendo énfasis en el diagnóstico diferencial y en los aspectos clínicos y genéticos de esta inusual entidad.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Preescolar masculino de tres años de edad referido para su valoración por presentar hemihipertrofia de miembro superior izquierdo.

Antecedentes familiares: producto de unión no consanguínea, padre de 33 años y madre de 35 años de edad, sanos, caso único en la familia.

Antecedentes perinatales: producto de segunda gesta. Embarazo simple, controlado, complicado con sangrado genital, el cual fue tratado. Obtenido a término por parto vaginal. Presentación cefálica, el peso al nacer fue 3,025 g y la talla 50 cm.

Respiración espontánea al nacer, desde el momento del nacimiento se evidencia asimetría caracterizada por aumento de volumen en miembro superior izquierdo.

Antecedentes personales: presenta adecuado desarrollo psicomotor.

Examen físico: tres años de edad, peso 13 kg (P<sub>10-50</sub>), talla 91 cm (P<sub>10-50</sub>), normocéfalo, región frontal amplia y prominente, globos oculares hundidos, puente nasal cóncavo, paladar ojival, dientes pequeños y separados, pabellones auriculares en asa con leve rotación posterior. Tórax asimétrico, en el cual se aprecia aumento de volumen en porción superoexterna de lado izquierdo, auscultación cardiopulmonar normal,



**Figura 1.** Asimetría caracterizada por aumento de volumen en mano izquierda y dedos ipsilaterales.

abdomen sin megalias, genitales externos configurados. Extremidades: asimetría caracterizada por aumento de volumen en miembro superior izquierdo que produce además asimetría en mano y dedos ipsilaterales. El perímetro del antebrazo izquierdo es de 17.5 cm, en contraste con 14.5 cm del antebrazo colateral (Figura 1).

Estudios realizados: radiografía simple de miembros superiores que evidencia densidad ósea normal, cortical de contornos lisos, superficie articular normal. No se aprecian calcificaciones, ni lesiones de aspecto óseo osteolítico, ni traumático. Se presenta aumento de volumen en parte blanda del miembro superior izquierdo (Figura 2).

La ecografía del tejido blando realizada en el miembro superior izquierdo reporta edema tipo linfático en toda la extremidad, probable linfangioma en eminencia tenar. La ecografía Doppler venosa de ambos miembros superiores es normal, se evidencia edema del tejido linfático. La resonancia magnética nuclear del miembro superior izquierdo muestra aumento de volumen de partes blandas (Figura 3).

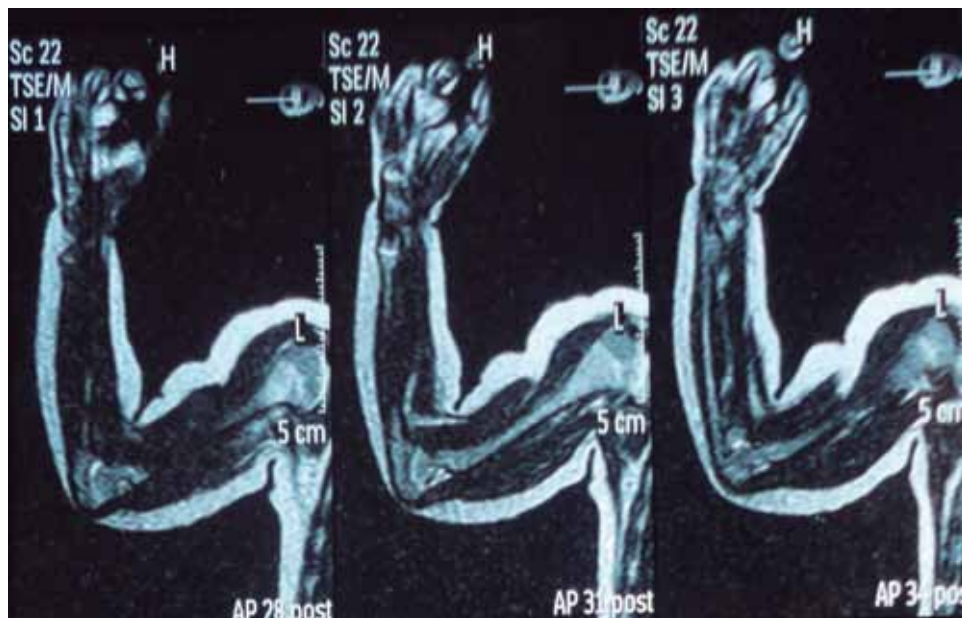
El estudio de ecocardiografía transtorácica descartó alteración cardiovascular y ecografía abdominorrenal sin alteración.

### DISCUSIÓN

Se puede distinguir entre el linfedema primario o secundario; el primero y concerniente a nuestro caso se debe al desarrollo de alteraciones en el sistema linfático sin causa



**Figura 2.** Radiografía simple de mano izquierda. No se aprecian lesiones de tipo óseo; se evidencia aumento de volumen en partes blandas.



**Figura 3.**

Resonancia magnética nuclear de miembro superior izquierdo, mostrando aumento de volumen de partes blandas.

**Cuadro I.** Entidades clínicas que presentan linfedema entre sus hallazgos, OMIM.<sup>14</sup>

Entidad	OMIM	Gen	Locus
Linfedema y anomalía arteriovenosa cerebral	152900	-	-
Linfedema, microcefalia y coriorretinopatía	152950	-	-
Linfedema y uñas amarillas	153300	-	-
Síndrome de linfedema-distiquiasis con enfermedad renal y diabetes mellitus	153400	FOXC2	16q24.1
Síndrome de colestasis-linfedema (Aagaens)	214900	LCS1	15q
Persistencia de derivados Mulleriano con linfangiectasia y polidactilia postaxial	235255	-	-
Linfangiectasia-linfedema (Hennekam)	235510	CCBE1	18q21.32
Síndrome de linfedema-hipoparatiroidismo	247410	-	-
Linfedema congénito recesivo	247440	-	-
Displasia ectodérmica, anhidrótica, con inmunodeficiencia, osteopetrosis y linfedema	300301	IKBKG	Xq28
Linfedema, defectos cardíacos septales y facies características (Irons-Bianchi)	601927	-	-
Síndrome de hipotricosis-linfedema telangiectasia	607823	SOX18	20q13.33
Atresia de coanas y linfedema	613611	PTPN14	1q41
Agnesis de cuerpo calloso y linfedema congénito	613623	-	-
Linfedema primario con mielodisplasia (Emberger)	614038	GATA2	3q21.3

explicable, hereditario o no, asociado en algunos casos con otras malformaciones. Se debe a linfangiogénesis anormal en útero, con frecuencia asociados con mutación del ya comentado gen *VEGFR3*, además de *FOXC2*, *SOX18*, *PROX1*,<sup>8</sup> por su parte, el secundario o adquirido es más frecuente debido a obstrucción de canales linfáticos por neoplasias, procedimientos quirúrgicos, fibrosis postradiaciones, quemaduras, cicatrices, bridas amnióticas, circulares de cordón, filariasis, entre otros.<sup>6</sup>

Fueron revisados los hallazgos clínicos de 71 pacientes de 10 familias con EM, 90% de éstos presentaron signos de edema, limitados en todos los casos a los miembros inferiores, sólo en dos casos no apareció en el nacimiento. Otros signos fueron: venas de gran calibre en miembros inferiores, 23%; celulitis, 20%; papilomatosis y elevaciones ascendentes en uñas, 10%, cada una. En el sexo masculino el hidrocele fue el segundo hallazgo más frecuente (37%).<sup>4</sup> Por lo general es bilateral y se manifiesta por debajo de

las rodillas, y entre las presentaciones atípicas se incluyen: derrame pleural prenatal, reabsorción espontánea del linfedema y elefantiasis.<sup>9</sup>

El linfedema familiar no sindromático puede ser clasificado de acuerdo a la edad de aparición: linfedema de inicio temprano (primario, congénito, o EM) y el de inicio tardío o linfedema de Meige (LM, OMIM 153200),<sup>10</sup> el cual aparece en la pubertad o más tarde,<sup>11</sup> y constituye el primer diagnóstico diferencial a establecer en este caso clínico. Por otra parte, el linfedema hereditario IB (OMIM 611944) fue descrito por Malik & Grzeschik,<sup>12</sup> en una familia con 25 individuos en cinco generaciones que presentaron linfedema en los miembros inferiores. A pesar de la consanguinidad, la genealogía mostraba un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia reducida. Los hallazgos clínicos aparecen en la infancia temprana y muestran el máximo de sus manifestaciones en la pubertad, el fenotipo es variable y similar al visto en la EM. Finalmente, el linfedema hereditario IC (OMIM 613480) es causado por mutación del gen *GJC2* localizado en 1q41-q42, con patrón de herencia autosómico dominante. Las edades de aparición de los hallazgos clínicos varían desde antes del año hasta los 40 años, pero es más frecuente en las dos primeras décadas de vida. Las complicaciones fueron en miembros inferiores y posteriormente algunos presentaron implicaciones

en las cuatro extremidades, con múltiples episodios de celulitis.<sup>12,13</sup>

El linfedema puede ocurrir en asociación con otros hallazgos clínicos; en el *cuadro I* se resumen las entidades que presentan linfedema entre sus características clínicas, según *Online Mendelian Inheritance in Man*,<sup>14</sup> o puede ser el componente de un síndrome, como el Turner;<sup>6</sup> en el *cuadro II* se describen los síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema entre sus hallazgos clínicos.

La evaluación diagnóstica se realiza con técnicas no invasivas que pueden estudiar la estructura y función del sistema linfático, principalmente por la linfangiografía isotópica.

El tratamiento es la terapia descongestiva compleja, el cual asocia el drenaje linfático manual y los vendajes.<sup>4</sup> La importancia y el manejo de un calzado adecuado en pacientes con inflamación crónica causada por linfedema y los problemas encontrados en la práctica clínica también han sido objeto de estudio.<sup>15</sup> Los factores predisponentes o precipitantes deben ser tratados particularmente por la infección de estreptococos y el tratamiento quirúrgico es poco frecuente que tenga indicaciones precisas.<sup>4</sup>

Presentamos un nuevo caso único con localización infrecuente de EM. Los criterios clínicos son necesarios para establecer un diagnóstico diferencial entre entidades que cursan sólo con linfedema, o asociados a otras alteraciones que pueden cursar con linfedema entre sus hallazgos. En este caso en particular se trata de una entidad congénita, que corrobora a la presunción diagnóstica, con apoyo de estudios de imagen. Aunque no se realizó estudio molecular, por no estar disponible, eso no impidió ofrecer diagnóstico e impartir un oportuno consejo genético. El manejo multidisciplinario es necesario, así como el seguimiento de la evolución fenotípica del paciente y su familia.

**Cuadro II.** Síndromes genéticos que pueden cursar con linfedema en su presentación clínica. OMIM.<sup>14</sup>

Entidad	OMIM
Síndrome de Aarskog	100050
Síndrome cardiofasciocutáneo	115150
Síndrome de Sotos	117550
Síndrome de Alagille	118450
Displasia frontonasal	136760
Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber	149000
Síndrome de Noonan	163950
Síndrome de Buschke-Ollendorff	166700
Campomelia tipo Cumming	211890
Síndrome de Costello	218040
Síndrome de German	231080
Hidrops fetal no inmune ( $\alpha$ talasemia)	236750
Síndrome de Weaver	277590
Enfermedad de Fabry	301500
Síndrome Aarskog-Scott	305400
Incontinencia pigmenti	308300
Talla baja Homeobox	312865
Sexo reverso, 46,XY	400044
Enfermedad de Kanzaki	609242
Síndrome de Adams-Oliver	614219

## REFERENCIAS

- Connell FC, Ostergaard P, Carver C, Brice G et al. Analysis of the coding regions of *VEGFR3* and *VEGFC* in Milroy disease and other primary lymphoedemas. *Hum Genet.* 2009; 124: 625-631.
- Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA et al. Missense mutations interfere with *VEGFR-3* signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet.* 2000; 25: 153-159.
- Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J et al. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol.* 2004; 5: 74-80.
- Brice G, Child AH, Evans A, Bell R et al. Milroy disease and the *VEGFR-3* mutation phenotype. *J Med Genet.* 2005; 42: 98-102.
- Domínguez-Carrillo LG, Armenta-Flores R, Domínguez-Gascas LG. Linfedema congénito, enfermedad de Milroy. *Acta Médica Grupo Ángeles.* 2011; 9: 149-154.
- Argüello F. Linfoedema idiopático hereditario. (Enfermedad de Milroy). Estudio de cuatro casos. *Invest Clin.* 1966; 17: 7-22.
- Butler MG, Dagenais SL, Rockson SC, Glover TW. A novel *VEGFR3* mutation causes Milroy disease. *Am J Med Genet A.* 2007; 143A: 1212-1217.

8. Vaillant L, Tauveron V. Primary lymphedema of limbs. *Presse Med.* 2010; 39: 1279-1286.
9. Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utkus A et al. Hereditary lymphedema type I associated with *VEGFR3* mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet.* 2006; 70: 330-335.
10. Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt k, Alitalo K et al. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates *VEGFR3* tyrosine kinase. *Am J Hum Genet.* 2000; 67: 295-301.
11. Rezaie T, Ghoroghchian R, Bell R, Brice G et al. Primary non-syndromic lymphoedema (Meige disease) is not caused by mutations in *FOXC2*. *Eur J Hum Genet.* 2008; 16: 300-304.
12. Malik S, Grzeschik KH. Congenital, low penetrance lymphedema of lower limbs maps to chromosome 6q16.2-q22.1 in an inbred Pakistani family. *Hum Genet.* 2008; 123: 197-205.
13. Ferrel RE, Baty CJ, Kimak MA, Karlsson JM et al. GJC2 missense mutations cause human lymphedema. *Am J Hum Genet.* 2010; 86: 943-948.
14. Ostergaard P, Simpson MA, Brice G, Mansour S et al. Rapid identification of mutations in GJC2 in primary lymphoedema using whole exome sequencing combined with linkage analysis with delineation of the phenotype. *J Med Genet.* 2011; 48: 251-255.
15. McKusick VA. Mendelian Inheritance in man. A catalog of human genes and genetic disorders. 12th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1998.
16. Farrelly I. The importance and function of footwear in managing lymphoedema. *Br J Community Nurs.* 2008; 13: S10-14.

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)